Lane Medical Library

Beitrag zu den experimentellen Untersuchungen über das Eindringen gelöster Substanzen durch Diffusion ins Augeninnere nach subconjunctivaler Injection.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medicinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von

Hermann Vogel, prakt. Arzt
aus Escholzmatt.

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Pflüger.

Leipzig
Wilhelm Engelmann
1900.

Separat-Abdruck
aus v. Graefe's Archiv für Ophthalmologie.
XLIX. Band, 3. Abth.

Beitrag
zu den experimentellen Untersuchungen über das Eindringen gelöster Substanzen durch Diffusion ins Augeninnere nach subconjunctivaler Injection.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medicinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von

Hermann Vogel, prakt. Arzt
aus Escholzmatt.

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Pflüger.

Leipzig
Wilhelm Engelmann
1900.

Separat-Abdruck
aus v. Graefe's Archiv für Ophthalmologie.
XLIX. Band, 3. Abth.

Meinen lieben Eltern

aus Dankbarkeit.

Bei Durchsicht der Literatur über subconjunctivale Injectionen findet man, dass die Ophthalmologen und Chemiker während des letzten Decenniums viel mit dieser Frage sich beschäftigt haben. Trotzdem fehlt es noch an einer bestimmten Erklärung der Wirkungsweise, da eben die Diffusionsfähigkeit der unter die Bindehaut eingespritzten Substanzen und zwar besonders der für die Ophthalmologie wichtigen Quecksilbersalze noch wenig sicher gestellt ist. Die neuesten, auf Veranlassung von Prof. Th. Leber in Heidelberg ausgeführten Versuche von Dr. Addario, die uns zeigten, dass unter die Conjunctiva bulbi injicirte Kalisalze, Jodkalium und Ferrocyankalium, in den Humor aqueus übergehen, konnte ich im Wesentlichen durch meine Versuche bestätigt finden. Nur insofern herrscht bei meinen Versuchen ein kleiner Unterschied, als es mir nicht gelungen ist, schon fünf Minuten nach der Injection eine deutliche Reaction von Jodkalium im Humor aqueus nachweisen zu können. Da indessen der Uebergang dieser Kalisalze in den Humor aqueus genügend bekannt und anerkannt ist, werde ich hier nicht weiter darauf eingehen. Allein die weitere Frage, ob das Jodkalium nach subconjunctivaler Injection auch in den Glaskörper, die Chorioidea, Retina und den Opticus übergeht, möchte ich kurz behandeln.

Darüber angestellte Versuche:

Injectionsmenge 1 ccm einer 5%igen Jodkaliumlösung.

Enucleation je zweier Augen 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten nach der Injection.

Als empfindliches Reagens wurde eine Lösung von Palladiumchlorid 1 : 500 angewandt, welches mit Jodkalium einen schwarzen Niederschlag von PdJ^2 giebt. Enthält die zu untersuchende Substanz ganz geringe Mengen von Jodkalium, so ist die Farbe zuerst bräunlich. Da aber die Reactionsflüssigkeit ebenfalls gelbbräunlich ist, so kann z. B. der Humor aqueus, der Glaskörper, auch ohne jodhaltig zu sein, die bräunliche Farbe annehmen. Diese Färbung unterscheidet sich aber von der positiven Reaction, weil bei letzterer neben der braunen Flüssigkeit erst nach einigen Stunden ein schwarzer Niederschlag von PdJ^2 sich bildet.

Die Resultate meiner Versuche gehen dahin, dass es mir mit der angegebenen Reactionsmethode nicht gelungen ist, im Glaskörper, Chorioidea, Retina und Opticus Jodkalium nach erfolgter Injection nachzuweisen.

Die meisten Versuche aber, die zur Untersuchung der Frage betreffs der Diffusionsfähigkeit nach subconjunctivaler Injection in's Augeninnere vorgenommen wurden, beschäftigten sich mit Sublimatlösungen. Dass aber eine Quecksilberchloridlösung weniger gut diffundirt als ein Kalisalz, wird einleuchtend sein, da ja diese Quecksilberverbindung, wie die meisten Salze der schweren Metalle, mit den Geweben unlösliche und deshalb nicht diffundirbare Eiweissverbindungen eingehen. Um diesem Uebelstand einigermaassen abzuhelfen, fügte man, wie auch ich es in meinen Versuchen gethan habe, dem Quecksilberchlorid eine gewisse Menge NaCl zu und säuerte leicht mit verdünnter Salzsäure an, weil dadurch nach Laplace die Menge der diffundirbaren Substanzen bedeutend zunehme, da sich dann keine Albuminate bilden.

Weil, wie bereits bemerkt, von Quecksilberverbindungen nur Sublimat zu subconjunctivalen Injectionen angewandt

worden ist, hat mir Herr Professor Pflüger die Aufgabe gestellt, die vorhandenen Versuche mit $HgCl_2$ zu controliren und zudem Untersuchungen darüber anzustellen, wie sich andere Quecksilberverbindungen dabei verhalten. Diese Versuche beschränkten sich nur auf die Untersuchung des Kammerwassers, da sich am ehesten erwarten liess, die unter die Conjunctiva injicirten Substanzen in diesem nachweisen zu können. Dabei habe ich dem Gedanken Rechnung getragen, ob mit oder ohne damit verbundener Paracentese der Hornhaut Unterschiede erzielt werden können. Zur Ausführung der Paracentese der Hornhaut bestimmte mich die klinische Beobachtung und die Methode des Herrn Prof. Pflüger, der mit den subconjunctivalen Injectionen z. B. von Kochsalz, Jodtrichlorid, Jodnatrium die Paracentese der Hornhaut gerne verbindet, falls sie nicht etwa contraindicirt ist, und zwar aus folgenden Gründen: weil die Injectionen dabei weniger schmerzhaft sind, die sich einstellende Chemosis schneller verschwindet und eventuell vorhandener Hornhautastigmatismus bei dieser Gelegenheit corrigirt werden kann.

Bevor ich aber auf meine Versuche eingehe, möchte ich noch kurz, einer grösseren Uebersicht wegen, einige Resultate Anderer, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, mittheilen.

Schon im Jahre 1890 stellte Bocci derartige Versuche an. Allein seiner von Brugnatelli angegebenen Methode, die sich zum Nachweis des Hg auf die Reduction des Aurichlorid, $AuCl_3$, durch Hg stützt, haften leider verschiedene Mängel an, so dass seine Versuche mit positivem Resultat nicht den Anspruch auf grosse Beweiskraft machen können.

Bald darauf, im Jahre 1892, folgten die experimentellen Untersuchungen von Sgrosso und Scalinci, die klinisch sehr genau sind. Die chemische Untersuchung aber entbehrt ebenfalls der wünschenswerthen Feinheit. Sie gründet sich auf den Nachweis des Hg vermittelst Zinnchlorür $ZnCl_2$.

Weitere Versuche zur Prüfung der Frage, ob nach sub-

conjunctivalen Sublimatinjectionen diese Quecksilberverbindung in's Augeninnere diffundire, haben Bach und Gürber im Jahre 1894 angestellt. Ihre Resultate sind negativ ausgefallen.

Alsdann wiederholte diese Versuche O. Stuelp im Laboratorium von Hoppe-Seyler. Er enucleirte zur chemischen Untersuchung das Auge 24 Stunden nach erfolgter Injection. Seine Resultate sind ebenfalls negativ.

Auch die Versuche von Bayardi in Turin endeten mit negativem Resultate.

Die neuesten Versuche, die Dr. C. Addario ebenfalls mit $1\,^0/_{00}$igen Sublimatlösungen anstellte, waren auch von einem negativen Resultate begleitet.

Meine Versuche gründen sich auf eine von Professor Dr. Jannasch angegebene Methode, die auch bei den Versuchen von Dr. C. Addario angewandt war. Ich führte dieselbe im chemisch-medicinischen Laboratorium der Universität Bern unter der gütigen Leitung des Herrn Prof. Dr. Heffter aus.

Um etwaige Nachprüfungen zu erleichtern, möchte ich vor Anführung meiner Versuche die von mir angewandte analytische Untersuchungsmethode, sowie die zur Anwendung gekommene Technik beschreiben:

Man bringt den zu untersuchenden Humor aqueus in eine kleine Porzellanschale und fügt demselben eine gleiche Menge conc. chlorfreier Salpetersäure zu. Das Ganze dampft man bis zur Trockenheit im Wasserbade ab, der Rückstand wird in rauchender Salpetersäure aufgelöst und von Neuem zur Trockene verdampft. Die letztere Salpetersäureeinwirkung muss wenigstens zweimal wiederholt werden, um wo möglich jeden Rest von organischer Substanz zu zerstören. Den Rückstand löst man nun mit destillirtem Wasser ab und filtrirt, wenn die Lösung nicht klar ist. Das Filtrat bringt man in eine Röhre mit flachem Boden, auf welchem das auf folgende Weise behandelte Kupfer liegt. Man schneidet eine kleine gut abgeflachte Kupferplatte von 3—4 mm aus, die man mit verdünnter Salpetersäure abwäscht. Nach 24 Stunden wird das Kupferstück herausgenommen und dann abgetrocknet. Dann bringt man in eine an einem Ende

verschlossene Röhre von etwa 15 cm Länge und 3 mm Weite, die zudem gut gereinigt und trocken ist, vorerst zwei bis drei Körnchen $CaCl_2$ und ein Körnchen Jod, sodann auf 5—6 cm Höhe Glaswolle und schliesslich das amalgamirte Kupferstück. Nun schmilzt man das obere Ende der Glasröhre zu, wartet 24 Stunden ab, worauf man in der Nähe des Kupfers bei positivem Resultate einen rubinrothen Ring von HgJ_2 bemerkt, der mit blossem Auge bis zu 0.00001 g $HgCl_2$ erkennen lässt. Jenseits dieser Grenze muss man den röthlichen Belag unter dem Mikroskop aufsuchen.

Mit dieser Methode habe ich versucht, den Nachweis von Quecksilber im Kammerwasser nach subconjunctivaler Injection mit verschieden starken Lösungen von:

I. Hydrargyrum bichloratum.
II. Hydrargyrum cyanatum.
III. Hydrargyrum formamidatum.
IV. Hydrargyrum amidato-bichloratum.

Letzteres Mittel gelöst in einer bestimmten Lösung von Natr. thiosulfuricum, zu leisten.

Die Aspiration des Humor aqueus erfolgte durch Einstich der Pravaz'schen Nadelcanüle direct durch die Cornea oder durch subconjunctivalen Einstich vom Limbus her unter Vorschieben derselben parallel der Irisebene. Die Injection wie die Aspiration wurde mit je einer besonderen Pravaz'schen Spritze vorgenommen, die für jeden Versuch vorher mit sterilisirtem Wasser gereinigt wurde. Die Injection wurde stets 3—5 mm vom Limbus conjunctivae mit oder ohne vorherige Luxation des Bulbus gemacht. Um die Untersuchung etwas zu erleichtern, habe ich den Humor aqueus meist von mehreren Kaninchenaugen, bei denen ich die subconjunctivale Injection unter gleichen Verhältnissen gemacht hatte, zusammengenommen. So bekam ich fast jedes Mal eine Untersuchungsflüssigkeit von 1 ccm Menge.

Meine Resultate sind folgende:

I. Versuche mit Sublimat $HgCl_2$.

Injicirte Lösung $\begin{cases} HgCl_2 = 1\,g \\ H_2O = 1000\,g \\ NaCl = 5\,g \\ 12 \text{ Tropfen verdünnte HCl.} \end{cases}$

Injicirte Menge 1 ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration beim ersten Versuch 1 Stunde, Paracentese der Hornhaut damit verbunden; beim zweiten Versuch Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 2 Stunden ohne Paracentese der Hornhaut. Injicirte Lösung wie injicirte Menge waren bei beiden Versuchen gleich. Menge des untersuchten Humor aqueus von vier Kaninchenaugen.

Chemische Untersuchung mit der oben angegebenen Methode: Amalgamirung mit Kupfer nach Zerstörung der organischen Substanz. Bei der Sublimation bei gewöhnlicher Temperatur in geschlossener Röhre in Gegenwart von Joddämpfen gab das Kupfer beide Male negative Resultate. Klinisch zeigten sich Chemosis, Katarrh und kleine Blutungen der Conjunctiva.

II. Hydrargyrum cyanatum $HgCy_2$.

Dieses von Dr. Chibret in Clermont-Ferrand in die Ophthalmologie eingeführte Präparat ist ebenfalls leicht löslich in Wasser und übertrifft das Sublimat als bakterientödtendes Mittel, zudem hat es den Vortheil, dass es nicht zu den Eiweiss fällenden Verbindungen gehört. Letzteres war denn auch der Grund, warum ich dieses Präparat zu meinen Versuchen heranzog. Den grossen Vortheil der geringen Irritation und localen Reaction, der demselben vielfach zugeschrieben wird, konnte ich aber bei meinen Versuchen nicht bestätigt finden.

Damit angestellte Versuche:

A. Injicirte Lösung $\begin{cases} HgCy_2 = 1\,g. \\ H_2O = 1000\,g. \end{cases}$

Injicirte Menge: 1 ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 1 Stunde.

Menge des untersuchten Humor aqueus beinahe 1 ccm.

Chemische Untersuchung vermittelst oben angegebener Methode.

Negatives Resultat für das blosse Auge und unter dem Mikroskop.

Klinisch zeigten sich Chemosis, Katarrh und kleine Blutungen der Conjunctiva.

B. Injicirte Lösung $\begin{cases} HgCy_2 = 1 \text{ g.} \\ H_2O = 100 \text{ g.} \end{cases}$

Injicirte Menge: $^1/_2$ ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 1 Stunde.

Menge des untersuchten Humor aqueus von zwei Kaninchenaugen herrührend.

Chemische Untersuchung nach oben angegebener Methode.

Negatives Resultat mit blossem Auge und mit Betrachtung unter dem Mikroskop.

Klinisch zeigten sich Chemosis, Blutungen der Conjunctiva, Verklebungen der Conjunctiva tarsi mit der Conjunctiva bulbi, weisslicher Belag auf der Cornea und, wie zu erwarten war, trat der Tod des Thieres 25 Minuten nach der Injection ein.

III. Hydrargyrum formamidatum sol. ($(HCONH)_2Hg$).

Eine Lösung von frisch gefälltem Quecksilberoxyd in verdünntem Formamid $CHO(NH_2)$. Dieses von Liebreich empfohlene Mittel zeigt schwach alkalische Reaction, wenig metallischen Geschmack und bleibt auf Zusatz von Eiweisslösungen ebenfalls klar. Die Injectionen mit diesem Präparat sollen weniger schmerzhaft sein, als die des Sublimats.

Versuch A.

Injicirte Lösung = 1 %ige.

Injicirte Menge = $^1/_2$ ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 2 Stunden.

Menge des untersuchten Humor aqueus von vier Kaninchenaugen.

Chemische Untersuchung nach der von Prof. Dr. Jannasch angegebenen Methode.

Negatives Resultat für das blosse Auge und unter dem Mikroskop.

Versuch B.

Angewandte Lösung wie bei Versuch A.

Injicirte Menge: $^1/_2$ ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 3 Stunden.

Menge des untersuchten Humor aqueus beinahe 1 ccm.

Chemische Untersuchung nach oben angegebener Methode.

Negatives Resultat. Klinisch zeigten sich Chemosis und leichte conjunctivale Ecchymosen.

Die Thiere gingen unter Nahrungsverweigerung, ohne sonst weitere Erscheinungen darzubieten, zwei bis drei Tage nach der Injection zu Grunde.

IV. Hydrargyrum amidato-bichloratum gelöst in einer Natr. thiosulfuric. Lösung.

Auch dieses Präparat gehört zu den Eiweiss nicht fällenden Quecksilberverbindungen. Es erscheint hier die Affinität des Quecksilbers zur Amidogruppe benutzt, um der Reaction mit dem Körpereiweiss zu begegnen. Alsdann sind die Reizerscheinungen und die Giftwirkung dieses Mittels bei den verschiedensten Concentrationen geringer und langsamer als bei entsprechenden Lösungen des Sublimats und Cyanquecksilbers. Allein ein Uebelstand haftet diesem Präparat doch an, da nach zwei bis drei Tagen ein pulverförmiger Niederschlag ausfällt. Daher ist man bei Gebrauch dieses Mittels gezwungen, die Lösungen mindestens jeden dritten Tag frisch bereiten zu lassen.

Versuch A.

Injicirte Lösung {
Natr. thiosulfuric. 0,3
Aq. destill. 10,0
M. f. sol., in qua solve
Hydrargyr. amidato-bichlorat. 0,09.

Injicirte Menge = 1 ccm; nebst damit verbundener Paracentese der Hornhaut.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 4 Stunden.

Menge des untersuchten Humor aqueus von vier Kaninchenaugen.

Chemische Untersuchung nach oben angegebener Methode.

Negatives Resultat für das blosse Auge und unter dem Mikroskop.

Klinisch zeigten sich Chemosis, etwas Katarrh und kleine Blutungen der Conjunctiva.

Versuch B.

Injicirte Lösung { Natr. thiosulfuric. 3,0
Aq. destill. 10,0
M. f. solutio, in qua solve
Hydrargyr. amidato-bichlorat. 0,9.

Injicirte Menge $^1/_2$ ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 2 Stunden.

Menge des untersuchten Humor aqueus von vier Kaninchenaugen.

Chemische Untersuchung wie oben angegeben.

Negatives Resultat für das blosse Auge und unter dem Mikroskop.

Klinisch zeigten sich Chemose, conjunctivale Blutungen, Verklebungen der Conjunctiva bulbi mit der Conjunctiva tarsi, weisser Belag auf der Cornea. Die Thiere gingen zwei bis drei Tage nach der Injection zu Grunde.

Versuch C.

Injicirte Lösung { Natr. thiosulfuric. 1,5
Aq. destill. 10,0
M. f. solutio, in qua solve
Hydrargxr. amidato-bichlorat. 0,45.

Injicirte Menge $^1/_2$ ccm.

Zeitraum zwischen Injection und Aspiration 3 Stunden.

Menge des untersuchten Humor aqueus beinahe 1 ccm.

Chemische Untersuchung wie oben.

Negatives Resultat.

Klinische Beobachtung gleich dem Versuch B.

Nach diesen Versuchen und den dabei gefundenen Resultaten komme ich zum Schluss, dass der Procentgehalt der angewandten Quecksilberpräparate im Kammerwasser, wenn überhaupt nach subconjunctivalen Injectionen Spuren hineinkommen sollten, geringer sein muss als 1:100,000; demnach eine Menge, der man jedenfalls keinen therapeutischen Werth zuerkennen könnte. Wenn nun trotzdem von gewisser Seite unermüdlich und mit aller Begeisterung für den grossen therapeutischen Werth der Sublimatinjectionen, z. B. bei chronischen Augenhintergrunderkrankungen, ja sogar bei Panophthalmie plädirt wird, so ist es wohl

angezeigt, so lange keine weiteren positiven Resultate der Diffusionsfähigkeit der Quecksilberverbindungen bekannt sind, alle derartigen klinischen Mittheilungen mit sorgsamer Beobachtung und strenger Kritik entgegen zu nehmen.

Zum Schlusse habe ich noch die angenehme Pflicht zu erfüllen, den hochverehrten Herren Professoren Dr. Pflüger und Dr. Heffter für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung derselben meinen herzlichsten Dank abzustatten.

Literaturverzeichniss.

C. Addario, Versuche über das Eindringen gelöster Substanzen durch Diffusion in die vordere Augenkammer, nach Injection unter die Bindehaut. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. XLVIII. S. 362.

C. Addario, Ueber den Nachweis von Quecksilberchlorid im Humor aqueus nach Injection unter die Bindehaut. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. XLVIII. S. 375.

Bocci, Le injezioni sotto-congiuntivali di sublimato. 1890. Rev. gén. d'ophtalm.

Sgrosso e Scalini, Le injezioni sotto-congiuntivali e intratenoniane di sublimato corrosiva nella cura di alcune affezioni oculari. Ann. di ottalm. XXII. p. 509 ss 1893. Refer. in Michel's Jahresbericht f. 1893. S. 242—244.

Bach und Gürber, Experimentelle Untersuchungen über das Staphylocokkengeschwür der Hornhaut und dessen Therapie. v. Graefe's Arch. f. Ophthalm. XLI. S. 63—66.

Stuelp, Wird nach subconjunctivalen Sublimatinjectionen Quecksilber in's Augeninnere resorbirt? Arch. f. Augenheilk. XXXI.

Bayardi, Injezione sottocongiuntivali di sublimato. Accad. di med. di Torino. decembre 1896.

Druck von Pöschel & Trepte in Leipzig.